Lane Medical Library 1927

Über die Wirkungsweise des per os gegebenen Kollargols bei Erkrankungen des Harnapparats und der Harnwege und die Ausscheidung von Silber im Harn.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Ilse Profé
in Magdeburg.

Halle-Saale
Ostdeutsche Druckerei und Verlagsanstalt, Inhaber Otto Jung
1927

Referent: Professor Dr. Voelcker.

Silber ist schon im Altertum in der Heilkunde verwandt worden, so haben bereits die Mazedonier Wunden mit Silberblech bedeckt, um eine glatte Heilung zu erzielen. Seit langer Zeit spielt ein Silbersalz, das salpetersaure Silber, eine nicht unbedeutende Rolle in der Heilkunde und besonders im 19. Jahrhundert wurde es bei den verschiedensten Leiden innerlich und äußerlich gegeben. Schon 1869 hat Raulin seine bakterizide Fähigkeit festgestellt, 1895 prüfte Vinzent die antibakterielle Wirkung des Silbers an verschiedenen Kulturen und um dieselbe Zeit stellte Credé (1), der eifrigste Vertreter und Förderer der Silbertherapie, Versuche an das Metall in eine für die allgemeine Körperdesinfektion — wie er es nannte — möglichst geeignete Form zu bringen. Mit zwei von ihm eingeführten Salzen, dem Actol und Itrol, milchsaures und zitronensaures Silber, ließen sich, wie er angibt, lokal, d. h. in der Wundbehandlung gute Erfolge erzielen, aber zur Einführung in den Körper eigneten sie sich wegen ihrer Fällbarkeit durch Eiweiß nicht. Mit Hilfe der chemischen Fabrik Heyden gelang es 1896 ein kolloidales Silberpräparat, das Kollargol, herzustellen. Silber in kolloidaler Form hatte auch schon 1889 Carey Lea dargestellt, es aber nur als chemisches Kuriosum betrachtet und der Medizin nicht zugeführt. Kollargol, das aus blaugrünlichen Lamellen besteht, enthält 70 % metallisches Silber und 30 % Schutzkolloid, es bildet schwarzbraune Pseudolösungen und ist geruch- und geschmacklos. Es wird hergestellt aus mit Eisenvitriol reduziertem salpetersaurem Silber und zitronensaurem Ammonium. Seit Einführung des Kollargols sind mehrere Modifikationen gefunden worden, sowohl in der Darstellung, so das Elektrargol, Elektrokollargol und Fulmargin, wie auch inbezug auf das Schutzkolloid, so

das Choleval und andere. Im folgenden handelt es sich immer nur um das eigentliche Kollargol.

Entsprechend dem Gedanken Credés ein Mittel zu schaffen, das den gesamten Körper gegen bakterielle Angriffe schützen sollte, fand das Kollargol im Laufe der Zeit fast gegen alle Arten von Infektionen Anwendung. Zunächst wurde es vorwiegend in der Credé'schen Klinik benutzt, besonders nachdem in der Tiermedizin von günstigen Wirkungen des Medikaments berichtet worden war. Weiterhin fanden sich dann Berichte aus verschiedenen Kliniken und von praktischen Ärzten über zahlreiche günstige Heilerfolge, allerdings auch dem entgegengesetzte Urteile, die dem Mittel jegliche Heilwirkung absprachen. Diese sind aber doch stark in der Minderzahl geblieben, und die von seiten der Anhänger des Mittels verzeichneten Erfolge nach Zuführung von Kollargol sind großenteils so prompt, daß man nicht an zufällige Spontanheilungen glauben kann.

Es soll nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, alle die verschiedenen Arten bakterieller Erkrankungen anzuführen, die in der Literatur wegen der günstigen Reaktion auf Kollargolgaben mitgeteilt worden sind. Doch sei hier hervorgehoben, daß ein gewisser Einfluß des Kollargols auf die Sepsis, gerade die Krankheit, die sonst jeglicher Therapie nahezu unzugänglich ist, nicht zu verkennen ist und seine Einführung zweifellos begünstigt hat. Credé selbst rühmt die Wirkung bei nicht zu weit vorgeschrittenen septischen Prozessen. Er (7) berichtet weiterhin von der erfolgreichen Anwendung des Kollargols bei Erysipel, Darmkatarrhen, Tuberkulose und Gonorrhoe. Es ist in der Folge bei Affektionen der Harnwege und besonders bei Cystopyelitis und Cystitis vielfach angewandt und wie Fabian und Knopf (13) berichten, mit guter Wirkung gegeben worden.

Die Urologie hat sich des Kollargols als eines ihrer Hauptmittel bedient, vorwiegend lokal in Form von Spülungen, aber auch intravenös und per clysma. Credé empfahl bei Einführung seines Mittels den perkutanen Weg mit Hilfe der Kollargolsalbe. Auf diese Weise ist es anfangs viel zur Anwendung gekommen. Wo die Einreibung nicht angebracht

erscheint, wird sie durch innere Verabreichung in Pillenform zu 0,01 Kollargol zwei- bis dreimal täglich je 2 Stück ersetzt. Wenn es in Lösung innerlich gegeben werden soll, dann hält Credé einen Zusatz von 1—2 % Hühnereiweiß für erforderlich, um Ausfällen zu verhüten. Die innerliche Verabreichung hält Schloßmann (36) hauptsächlich bei Magen- und Darmerkrankungen infektiöser Art für angebracht. Moosbrugger (27) will besonders bei Appendizitis ½ bis 1prozentige Kollargollösung eßlöffelweise mit ausgezeichnetem Erfolg gegeben haben, allerdings meist kombiniert mit Einreibungen von Credé'scher Salbe und in schweren Fällen mit Kollargolklysmen. Die Lösung ist auch subkutan und intramuskulär injiziert worden, aber schließlich sind alle Applikationsmethoden durch die intravenöse Injektion verdrängt worden. Die relative Ungefährlichkeit dieser Anwendungsart ist für Pferde durch Dieckerhoff (11) nachgewiesen worden, der Kollargol intravenös gegen die Blutfleckenkrankheit angewandt hat. Danach führte Credé diese Methode beim Menschen ein; es folgten ihm darin Hocheisen, Kausch (20) und andere, so daß sich diese Anwendung schnell einbürgerte. Nach der intravenösen Einverleibung soll häufig Temperaturanstieg und Leukocytose beobachtet worden sein, das allgemeine Krankheitsbild sich auffallend gebessert, die Eiterabsonderung von Wunden zugenommen haben [Boese (3) und Klimmer (23)]. Die Darreichung per clysma lobt besonders Loebl (26), da das Mittel so auf eine besser resorbierende Oberfläche als bei perkutaner Anwendung gebracht wird und die Technik einfacher als bei der intravenösen Injektion ist. Auch Fabian und Knopf (13) sowie Wolf (42) wollen gute Erfolge von der Applikation in Klysmenform gesehen haben.

In sehr verschiedener Art hat man sich die Wirkungsweise des Kollargols zu erklären versucht. Einige Forscher haben den wesentlichen Wert nicht im Silber- sondern im Eiweißbestandteil sehen zu müssen geglaubt. Plehn (34) und Stintzing (37) haben Kollargol in die Gruppe der unspezifischen Eiweißkörper eingereiht. Da solche nur auf parenteralem Wege wirken, braucht darauf hier nicht näher

eingegangen zu werden. Gros und O'Connor (16) sowie Foa und Aggazotti (14) sehen den kolloidalen Zustand des Metalls als Ursache der Entfaltung einer Adsorptionswirkung auf Bakterientoxine an. Die ersteren beiden kommen allerdings auf Grund von Versuchen zu dem Ergebnis, daß bei der Verdünnung wie sie zur Behandlung nötig ist, die Adsorption nicht mehr in Betracht kommt. Von fermentativ-katalytischen Vorgängen sprechen Bredig (4), Henry und Mayer (18), Hamburger (17), Wenkebach (40) und andere. Nach dieser Anschauung wird die Intensität der Abwehrprozesse des Körpers gegen die Bakterien vermehrt. Werner und Zubrzycki (41) nehmen an, daß durch kolloidales Silber die opsonische Kraft des Serums erhöht wird. Müller (28) sieht in der adstringierenden Eigenschaft des Kollargols den wirksamen Faktor. Die Tatsache, daß sich auf Agarplatten um Silberteilchen keimfreie Zonen bilden, hat man als Beweis einer oligodynamischen Wirkung angesehen. Credé faßte diese bei zahlreichen Versuchen wahrgenommene Erscheinung als Ausdruck der bakteriziden Kraft des Silbers auf und das ist die bisher am meisten vertretene Anschauung geblieben. Nach Schloßmann (36) bleiben Meerschweinchen und Kaninchen, denen Eiter- oder Krankheitserreger zugleich mit Silber in Substanz in die Bauchhöhle eingebracht werden, im Gegensatz zu den Kontrolltieren gesund oder sie erkranken leichter als diese. Nach Beyer (2) wirkt lösliches Silber nur bei stetiger Neuzufuhr entwicklungshemmend auf Spaltpilze ein. Aßmann (1) hat im Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Dresden Untersuchungen über Einwirkung von Kollargol auf Erreger von Darmkrankheiten vorgenommen und gefunden, daß Kollargol per os gegeben eine Desinfektion des Darmes bewirkt; schon im Lösungsverhältnis von 0,02 % wird die Zahl der aëroben Keime herabgesetzt. Boese (3) hebt die hohe antibakterielle Wirkung des Mittels bei nicht nennenswerter Schädigung des Körpers hervor. Neergaard (29 bis 32), der sich sehr eingehend mit der Silber- und Silbersalzwirkung beschäftigt hat, spricht auch von deren bakteriziden Eigenschaften. Seine Untersuchungen betreffen haupt-

sächlich deren Wirkung auf Gonokokken. Er betont allerdings besonders die Entwicklungshemmung, die er von Desinfektion nicht graduell, sondern dem Wesen nach unterschieden wissen will. Endlich sieht er einen wesentlichen Faktor in der anregenden Wirkung geringer Silbermengen auf die Zelltätigkeit und die eventuell dadurch mögliche Unterstützung immunisatorischer Vorgänge im Gewebe. Wichtig ist eine von ihm m. W. neu zur Erklärung der Silbertherapie angeführte Auffassung, nämlich die von der Löslichkeit und damit gegebenen Wirksamkeit des Chlorsilbers. Credé empfahl, wie oben erwähnt, bei Einführung des löslichen Silbers in die Therapie der Lösung, wenn sie per os gegeben werden sollte, 1—2 % Eiweiß zuzusetzen, das eine Ausfällung von Chlorsilber durch Verbindung mit der Magensalzsäure verhindern sollte. Klimmer (23) ließ Silberlösungen innerlich mit Gummischleim verabfolgen, ebenso Beyer (2). Aßmann (1) gibt an, daß eine Desinfektion nur stattfindet, wenn die Kollargollösung durch Schutzkolloid begleitet wird. Schloßmann (36) gibt Kindern mit infektiösen Darmaffektionen einprozentige Eiweißlösung kolloidalen Silbers.

Neergaard stellte fest, daß in Gegenwart von Chlornatrium metallisches kolloides Silber vielfach zwar in kolloides Chlorsilber übergeht. Wenn sich bei Mischung mit Kochsalz in vitro kein weißer Chlorsilberniederschlag zeigt, so liegt das daran, daß infolge der Anwesenheit des Schutzkolloids die gebildeten Chlorsilberteilchen so klein bleiben, daß es nicht zu milchiger Trübung kommt. Die Löslichkeit des Chlorsilbers soll durch die Körpertemperatur erhöht werden. Daß dem kolloiden Chlorsilber bakterizide Wirkung zukommt, ist nach Neergaard schon von Bechhold und anderen gezeigt worden und wird von ihm auf Grund eigener Versuche bestätigt. An anderer Stelle sagt Neergaard, der sich hauptsächlich mit der Silbertherapie bei Gonorrhoe beschäftigt hat, vorsichtig: Mit der Hervorhebung des Chlorsilbers soll nun aber noch keineswegs gesagt sein, daß damit die physikalisch-chemische Wirkung des Silberions erklärt sei; denn worauf die keimtötende Wirkung des Silbers auf die Gonokokken

beruht, ist noch ein großes Rätsel. Er hält es für möglich, daß die elektrische Ladung der Bakterien eine Rolle spielt. Wie aus der Verschiedenartigkeit der Ansichten hervorgeht, gibt es zurzeit keine allgemein anerkannte feststehende Erklärung der Wirkungsweise des Silbers überhaupt und des Kollargols im besonderen. Das Gemeinsame und Bindende ist aber, daß von so vielen Seiten eine offensichtliche Heilwirkung hervorgehoben wird, und das ist für die hier aufgestellte Frage das Wichtige.

Über die Art wie Silber in den Körper aufgenommen wird, hat man Schlüsse an Sektionsmaterial von Argyriefällen zu ziehen versucht. Solche fanden sich früher nach lange Zeit hindurch fortgesetzter Verabreichung von Silbernitrat. Bei Einführung des kolloidalen Silbers als Heilmittel wird man nicht an die Möglichkeit gedacht haben, durch Einverleibung des Mittels eine Argyrie erzeugen zu können; indessen finden sich in der Literatur einige Beschreibungen von Kollargol-Argyrien nach innerer Anwendung. Dechant (43) hat Argyrie experimentell bei Hunden durch längere Zeit hindurch fortgesetztes Verfüttern von Kollargol erzeugt. Voigt (39) hat Untersuchungen über die Verteilung und das Schicksal des kolloidalen Silbers im Säugetierkörper an Kaninchen vorgenommen. Gemeinsam ist allen Berichten, daß sich das Silber in der Mehrzahl der Organe abgelagert fand, in Haut, Darm, Leber, Milz, Nieren — hier in den Glomerulis und den Harnkanälchen —, Pankreas, Lunge, mesenterialen Lymphdrüsen und im Knochenmark. Anschließend an diese Feststellungen sind zahlreiche Theorien über die Verteilung des Silbers im Organismus aufgestellt worden.

Silbernitrat sollte nach der Auffassung Riemers im Magen zu metallischem Silber reduziert, in Körnchenform resorbiert und durch Blut und Lymphe in die Organe gebracht werden. Jacobi (46) nahm Resorption in Lösung durch Magen- und Darmschleimhaut an, nach Durchgang durch das Epithel Zersetzung und Fortschwemmung durch die Lymphe. Frommann (44), Loew (51), Jahn (47), Kobert (Lehrbuch der Intoxikationen) und Dohi (12) stellten sich den Vorgang so vor, daß das Silber gelöst, vielleicht als Silber-

albuminat resorbiert, flüssig in Blut- und Lymphbahnen zirkuliert und am Orte der Ablagerung reduziert wird. Ein Nachteil für die Funktionsfähigkeit der Organe, in denen die Ablagerung des Silbers stattfindet, ließ sich nach Koller-Aeby (25) und Kino (48) nicht feststellen. Dechant (43) hält die Verteilung des Silbers nach Kollargolfütterung in den perivaskulären Spalten für wahrscheinlich und nimmt eine Weiterverbreitung im Körper nur solange an, als das Silber fortgesetzt zugeführt wird. Voigt (39) ist der Meinung, daß kolloidales Silber, das intravenös in die Muskeln oder in die Bauchhöhle injiziert wird, sehr schnell ausfällt, mit dem strömenden Blut in die Organe gelangt und sich hier ablagert. Koller-Aeby sagt: Innerlich gegebenes Kollargol wirkt im Körper nie als kolloidales Silber. Er nimmt Ausfällung im sauren Magensaft an und sofortige Einbuße der Eigenschaften des kolloidalen Zustandes. Nach seiner Meinung ist die Aufnahme vom Magen oder Darm aus nur in der Ionform möglich und zwar wahrscheinlich nach Chlorsilberbildung. Das stimmt mit der bereits erwähnten Ansicht Neergaards überein.

Die Ausscheidung des kolloidalen Silbers soll bei jeder der aufgeführten Anwendungsarten zum größten Teil durch den Darm stattfinden. Cohn (6) gibt an, daß das Kollargol anscheinend durch den Darm ausgeschieden wird und die Ausscheidung durch den Harn nicht nachgewiesen sei; ebenso hält auch Beyer (2) den Darm für den Abwanderungsweg. In Koberts Lehrbuch ist angegeben, daß der Darminhalt das Metall auch nach subkutaner Anwendung enthalten kann. Nach Klimmer (23) soll intravenös und subkutan gegebenes Silber zum größten Teil mit dem Kot ausgeschieden werden, innerlich verabreichtes Kolloidsilber den Darmkanal in kolloidaler Form passieren und abtötend auf Darmbakterien wirken. Dechant hat aus seinen Beobachtungen an Tierversuchen den Schluß gezogen, daß der Abtransport von Silber durch den Darm erfolgt; als Vertreter derselben Meinung führt er Gerschun an.

Im Harn soll Orfila (53) einmal Silber gefunden haben, nachdem er salpetersaures Silber einem Hunde unmittelbar

in den Magen eingeführt hatte. Mayençon und Bergeret veröffentlichten 1873 ihre Beobachtungen, die durch elektrolytischen Nachweis prompte Silberausscheidung im Harn bei innerem Gebrauch von Chlorsilber wie von Silbernitrat ergaben. Jacobi (46), der 1878 in einer Arbeit die Angabe der beiden Autoren geprüft hat, zweifelt an der Richtigkeit, besonders da er bei mehreren Versuchen (Einführung von Chlorsilberlösung in den Magen eines Kaninchens und Fütterung mit Chlorsilber oder Höllensteinlösung) nie Silber im Urin nachweisen konnte. Sein chemischer Mitarbeiter hält die elektrolytische Methode der beiden Franzosen für nicht exakt und einwandfrei genug. Buberl (5) will in einigen Fällen, bei denen Pyurie bestand, nach perkutaner und rektaler Zuführung von Kollargol Silber im Harn nachgewiesen haben. Auch Gompel und Henri (15) haben angeblich mit einer spektrographischen Methode Silber nach dessen Zuführung bei Tieren im Harn gefunden. In neuerer Zeit haben Kummer (50) und Marion in einem Bericht über die Erfolge des ersteren, mit ihren Arbeiten den Anstoß zu den unten beschriebenen Untersuchungen gegeben. Sie geben an, Silberkörnchen im Harn gefunden zu haben, ohne aber über die Methode des Nachweises genaueres mitzuteilen. Sie nehmen diesen Befund als Erklärung für die günstige Wirkung, die sie nach innerlicher Verabreichung von Kollargol auf die Abheilung von Pyelonephritiden festgestellt haben wollen. Und zwar soll es sich bei Kummer um schwere Niereninfektionen gehandelt haben, die sich refraktär verhielten und nach den Kollargolgaben angeblich schnell ausheilten. Marion selbst will nach Tagesdosen von 0,6 und mehr, glänzende Erfolge in gleicher Richtung gehabt haben, und stellt das Kollargol über das Urotropin. Auch bei Orchiepididymitis blennorrhoica sollen gute Erfolge beobachtet worden sein.

Da der Wunsch nahe liegt, bei Infektionen der Harnwege neben der lokalen Therapie statt der nicht ganz ungefährlichen und technisch nicht immer einfachen intravenösen Injektion von Silberpräparaten eine bequeme und in jeder Beziehung einwandfreie wirksame Behandlungsart zur Hand zu haben,

sind an der Chirurgischen Klinik in Halle (Direktor: Professor Dr. Völcker) Versuche auf der Grundlage der Kummer-Marion'schen Mitteilungen gemacht worden. Mehrere Patienten, die an chronischer aszendierender Pyelonephritis litten, bekamen Kollargol in Pillenform und zwar dreimal täglich zwei Pillen zu 0,2, d. h. doppelt soviel wie Kummer angibt. Diese Mengen wurden allgemein gut vertragen; in der Mehrzahl der Fälle war eine augenscheinlich günstige Wirkung der Kollargolbehandlung festzustellen, das Fieber fiel allmählich ab, das Allgemeinbefinden besserte sich, die Schmerzen ließen nach. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei der Pyelitis nicht selten spontaner Fieberabfall eintritt, so daß sein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung in vorliegenden Fällen zweifelhaft sein muß, aber immerhin konnten die günstigen Folgen, von denen mehrere Autoren berichten, soweit bestätigt werden, daß sie zur weiteren Fortsetzung dieser Behandlungsart ermutigen, wenn auch die Art der Kollargolwirkung vorläufig nicht sicher bekannt ist. Marion sagt über die Erfolge Kummers, daß die Wirkung auf den Durchgang des Kollargols durch den Harnapparat und seine Abführwege zurückzuführen ist, wenigstens zum Teil, „wie dies festgestellt werden konnte". Leider fehlen nähere Angaben hierüber, insbesondere über die Art der Feststellung. Es ist bereits gesagt, daß die überwiegende Mehrzahl der Forscher bei gleichartigen Untersuchungen den Harn frei von Silber fand, und daß in den wenigen Fällen, in denen Silber gefunden sein soll, entweder die Einverleibung auf ungewöhnlichem Wege geschah, so die Einführung unmittelbar in den Magen, oder die Methode des Nachweises nicht einwandfrei war. Buberl hat im Harn mehrmals Silber nachgewiesen, und zwar bei Frauen mit Puerperalfieber, die Kollargol als Einreibung oder als Klysma erhielten. Er nimmt an, daß in diesen Fällen auch eine Cystitis bestanden hat und Silber in den Leukocyten enthalten war. Es soll bei allen diesen Kranken eine Pyurie bestanden haben. Gesehen hat er das Silber in den Leukocyten aber wohl nicht.

In den aus der Halleschen Chirurgischen Klinik be-

richteten Fällen, waren im Harnsediment mikroskopisch auch keine Silberkörnchen zu finden, und auch auf chemischem Wege ist es nicht gelungen, im Urin Silber nachzuweisen. Die Untersuchungsmethode war folgende:

Eindampfen des Harns auf dem Wasserbad, Schmelzen des Rückstandes mit Soda und Salpeter, Ausziehen der Schmelzmasse mit heißem Wasser und Lösen in verdünnter heißer Salpetersäure, Prüfung der Lösung mit Salzsäure auf Silber.

Der negative Untersuchungsbefund wurde bestätigt durch einen in der chirurgischen Klinik Halle angestellten Tierversuch. Ein gesunder Hund erhielt täglich 0,6 einer zweiprozentigen Kollargollösung innerlich. Vom achten Tage nach Beginn des Versuchs wurde zweimal täglich Harn aufgefangen und nach vorstehend beschriebener Art untersucht, Silber konnte hierbei niemals nachgewiesen werden.

Mit dem Harn von Patienten, die Kollargol in oben angegebener Menge und Art erhalten haben, sind auch in derselben Anstalt bakteriologische Untersuchungen ausgeführt worden, auf die hier des näheren nicht eingegangen zu werden braucht; sie haben irgendwelche wachstumshemmende oder sonst schädigende Wirkungen des Harns auf Bakterienkulturen nicht erkennen lassen.

Schlußsätze.

1. Die Erfolge von in der Chirurgischen Klinik in Halle (Direktor: Professor Dr. Völker) angewandter Behandlung von Pyelonephritis mit Kollargol in Pillenform ermutigen zur weiteren Anwendung des Mittels.

2. Wenn eine wachstumhemmende Wirkung des Kollargols auf Darmbakterien angenommen wird, was nach den Versuchen von Aßmann und Klimmer zutreffen dürfte, so erscheint eine Besserung bei Colicystitiden nach Behandlung mit Kollargol dadurch möglich, daß ein großer Teil der Bakterien im Darm unschädlich gemacht und als Krankheitserreger ausgeschaltet wird.

3. Eine antibakterielle Wirkung des per os gegebenen Kollargols auf dem Ausscheidungswege, d. h. vom Harn aus, ist nach unseren bisherigen Kenntnissen über die Art der Silberwirkung im Körper nicht wahrscheinlich.

Literatur.

1. Aßmann: Dissertation. Leipzig 1911.
2. Beyer: Verhalten des löslichen Silbers im Körper. Münch. med. Wochenschrift 1902, Nr. 8.
3. Boese: Über Kollargol, seine Anwendung und Erfolge in der Chirurgie und Gynäkologie. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 163, S. 162.
4. Bredig: Anorganische Fermente. Darstellung kolloider Metalle auf elektrischem Wege usw., Leipzig 1901.
5. Buberl: Über Kollargolbehandlung bei Puerperalfieber. Wiener klinische Wochenschr. 1906, Nr. 10, S. 264.
6. Cohn: Zentralbl. f. Bakteriologie 1902, S. 732.
7. Credé: Silber als inneres und äußeres Antiseptikum. Archiv f. Klin. Chir., Bd. 55, Heft 4, 1897.
8. Credé: Lösliches metallisches Silber als Heilmittel. Klin. therap. Wochenschr. Wien 1898, Nr. 14/15.
9. Credé: Lösliches Silber als inneres Antiseptikum. Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 37, S. 941.
10. Crispin: Argyrisme following the use of Collargol. Journ. of the americ. med. Assoc. 1914, Bd. 62, II.
11. Dieckerhoff: Berliner Tierärztl. Wochenschr. 1898, S. 541.
12. Dohi: Über Argyrie. Virchows Archiv 1908, Bd. 193, S. 148.
13. Fabian u. Knopf: Kollargol bei Colicystitis. Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 1400.
14. Foa u. Aggazotti: Über die physiologische Wirkung der kolloidalen Metalle. Giorn. d. R. Acad. di med. di Torino. Vol. 13, 1907.

15. Gompel u. Henri: Action phys. de l'argent colloidal. Rech. de l'argent dans le sang et les tissus apres l'injection de l'argent colloidal. Compt rend. de la soc. de biologie. T. 61, 1906, p. 362 u. 388.
16. Gros u. O'Connor: Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol., Bd. 64.
17. Hamburger: Katalytische Wirkung des kolloidalen Silbers im Blut. Arch. internat. de Physiologie. T. 1, 1904, p. 145.
18. Henri u. Mayer: L'état actuel de nos connaissances sur les colloides. Revue générale des sciences. 1904, p. 1015.
19. Herzog u. Roscher: Zur Klinik und Pathogenese der Kollargolintoxikation b. Menschen. Virch. Archiv, Bd. 236, 1922, S. 361.
20. Justi: Über Ruhr und ihre Behandlung. Münch. med. Woch., 1913, S. 764.
21. Kausch: Über Kollargol bei Sepsis und Karzinom. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 35, S. 1635.
22. Klien: Lösliche Silberstäbchen zur Behandlung der katarrhalischen Endometritis. Zentralbl. f. Gynäkologie 1898, Nr. 10.
23. Klimmer: Einige Mitteilungen über kolloidales Silber. Zeitschr. f. Tiermedizin 1900, Bd. 4.
24. Klotz: Endocarditis septica, geheilt durch intravenöse Silberinjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 29, S. 524.
25. Koller-Aeby: Argyrie und Kollargol. Bemerkungen zur Arbeit Toblers. Schweizer med. Wochenschr. 1922, S. 983.
26. Loebl: Über eine neue Applikationsmethode von Kollargol. Therap. der Gegenw. 1904, S. 152.
27. Moosbrugger: Über innere Behandlung der Blinddarmentzündung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 37.
28. Müller: Das Wesen der adstringierenden Wirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 33, S. 1097.
29. v. Neergaard: Ein Beitrag zur Theorie der Silbersalzwirkung. Dermat. Zeitschr., Bd. 43, 1925, S. 266.

30. v. Neergaard: Über den Gehalt einiger Silberpräparate an kolloidalem echt gelöstem und ionisiertem Silber. Klin. Wochenschr., Bd. 2, Nr. 36.
31. v. Neergaard: Zur intravenösen Silbertherapie. Arch. f. experiment. Path. und Pharm., Bd. 107, S. 316; Bd. 108, S. 295; Bd. 109, S. 143 u. 164; Bd. 110, S. 103.
32. v. Neergaard: Zur wissenschaftlichen Grundlage der Silbertherapie. Schw. med. Wochenschr. 1925, Nr. 29, S. 1.
33. Ohly: Die Ruhr mit besonderer Berücksichtigung ihrer Therapie. Therap. Monatsh. 1917, Heft 9, S. 375.
34. Plehn: Aussprache zum Vortrag von Bier über Heilfieber mit besonderer Berücksichtigung der parenteralen Reizkörpertherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 2, S. 260.
35. Rodemacker: Über Ruhr. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 50, S. 1548.
36. Schloßmann: Über die therapeutische Verwendung kolloidaler Metalle. Therap. Monatsh. 1899, S. 278.
37. Stintzing: Über parenterale Behandlung mit unspezifischen Eiweißkörpern. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 7, S. 229.
38. Tobler: Über chronische universelle Argyrie nach intravenöser und peroraler Kollargoldarreichung. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 774.
39. Voigt: Untersuchungen über die Verteilung und das Schicksal des kolloiden Silbers im Säugetierkörper. Biochem. Zeitschr., Bd. 62, S. 280; Bd. 63, S. 409; Bd. 68, S. 477; Bd. 73, S. 211.
40. Wenkebach: Eine wirksame Behandlung der septischen Endocarditis. Therap. der Gegenwart 1902, S. 65.
41. Werner u. Zubrzycki: Über die Beeinflussung der Opsonie durch Elektrargol. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 11, S. 583.
42. Wolf: Über die Wirksamkeit von Kollargolklysmen. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 944.
43. Dechant: Über die Ablagerung von Silber in den Organen nach längerer Fütterung von kolloidalem Silber (Kollargol). Monatsh. f. Tierheilk. 1911, Bd. 22, S. 1.

44. Frommann: Ein Fall von Argyria mit Silberabscheidungen im Darm, Leber, Nieren und Milz. Virch. Arch. 1859, Bd. 17, S. 135.
45. Gerschun: Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat. 1893, Bd. 9.
46. Jacobi: Über die Aufnahme der Silberpräparate in den Organismus. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. 1878, Bd. 8, S. 198.
47. Jahn: Über Argyrie. Zieglers Beiträge 1894, Bd. 16, S. 218.
48. Kino: Über Argyria universalis. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1909, Bd. 3, S. 398.
49. Kobert: Lehrbuch der Intoxikationen 1906, 2. Aufl., S. 340.
50. Kummer: Note sur quelques cas de pyélonéphrite et sur leur traitement par les sels d'argent. Journ. d'urologie 1922, Bd. 14, Nr. 3.
51. Loew: Zur Chemie der Argyrie. Pflügers Archiv 1884, Bd. 34, S. 602.
52. Mayençon u. Bergeret: Journ. de l'anatomie et de la Physiologie 1873, Bd. 9, p. 389.
53. Orfila: Lehrbuch der Toxicologie 1854.

Lebenslauf.

Verfasserin vorliegender Arbeit wurde am 10. Oktober 1899 in Berlin geboren als Tochter des Dr. phil. Oskar Profé, jetzt Regierungs- und Veterinärrat in Magdeburg. Sie besuchte die Höhere Töchterschule Merlo in Köln a. Rh., danach das Humanistische Mädchengymnasium dortselbst, wo sie Ostern 1919 die Abiturientenprüfung bestand. Sie begann das Studium der Medizin in Bonn und setzte es in Freiburg fort, wo sie im Februar 1923 die ärztliche Vorprüfung bestand. Sie besuchte die klinischen Vorlesungen in Köln, Berlin und Halle. In Halle bestand sie im Januar 1926 das Staatsexamen. Sie arbeitete während des praktischen Jahres an der Magdeburger Krankenanstalt Sudenburg, der dortigen Landes-Frauenklinik und der Kinderklinik zu Freiburg i. B.

Approbiert wurde sie am 1. Februar 1927. Colloquium am 29. Juni 1927.